



大胆に判断・治療する外傷初期診療から繊細な敗血症病態に至るまで

| | |
|-----|---|
| 著者 | 久志本 成樹 |
| 雑誌名 | 東北医学雑誌 |
| 巻 | 124 |
| 号 | 2 |
| ページ | 191-194 |
| 発行年 | 2012-12 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/00128487 |

——教授就任記念講演——

2012 年 5 月 17 日：長陵会館 記念ホール

大胆に判断・治療する外傷初期診療から
繊細な敗血症病態に至るまで

東北大学教授

久志本 成 樹



略 歴

久志本成樹（くしもと しげき）

東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座救急医学分野 教授

生年月日：1959 年 12 月 10 日

出身地：東京

略 歴

| | |
|-------------------------|--|
| 1985 年 3 月 | 大分医科大学卒業 |
| 1985 年 6 月 | 日本医科大学救急医学教室入局 |
| | 日本医科大学付属病院救命救急センター勤務 |
| 1987 年 6 月 | 日本医科大学救急医学教室 医員助手 |
| 1987 年 7 月～1988 年 7 月 | 順天堂大学浦安病院 外科 |
| 1988 年 12 月～1989 年 12 月 | 総合会津中央病院救命救急センター |
| 1990 年 7 月～9 月 | 聖隷浜松病院救急部 |
| 1990 年 10 月～1991 年 3 月 | 米国・ミネソタ州 Mayo Clinic 留学 |
| | Emergency Room Surgical Service (Michael B. Farnell) |
| 1992 年 7 月～10 月 | 山梨県立中央病院救命救急センター |
| 1994 年 10 月～1995 年 12 月 | 熊本大学臨床検査医学講座国内留学 |
| 1996 年 12 月 12 日 | 学位取得（医学博士）日本医科大学 |
| | Role of granulocyte elastase in the formation of hemorrhagic shock-induced gastric mucosal lesions in the rat. Crit Care Med 1996 ; 24 : 1041-1046 |
| 1998 年 10 月 1 日 | 日本医科大学救急医学 講師 |
| 2007 年 4 月 1 日 | 日本医科大学救急医学 准教授 |
| 2009 年 4 月 1 日 | 日本医科大学救急医学 教授 |
| 2010 年 11 月 1 日より現職 | |

——教授就任記念講演——

大胆に判断・治療する外傷初期診療から 繊細な敗血症病態に至るまで

From Initial Evaluation and Management of Severe Trauma Requiring Great Decision Making in
Right Time to Delicate Approach for Pathophysiology of Severe Sepsis

久 志 本 成 樹

東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野

救急医学は、国際医療支援、災害医療や数急医療システムの構築などの社会的役割から、細胞・遺伝子レベルを見据えた診療と研究という、多角的視点からのアプローチが常に求められる診療・研究領域である。その中心的研究テーマとして、① 社会的システムの上に成り立ち、常に“時間”という大きな制限のもとに大胆な意思決定にもとづく判断・治療を要する外傷診療と、② 新たなパラダイムが次々と構築される重症敗血症病態などの侵襲病態における生体反応をあげることができる。

社会基盤の整備とともに大胆な判断と意思決定の 求められる重症外傷診療

わが国において、外傷などの“不慮の事故”は、死亡原因の第5位に位置する。しかし、生産性に大きく寄与する若年者に多く、年齢別死亡原因をみると、1～19歳では1位、20～29歳では2位、30～39歳では3位である。さらに、死亡の3～5倍もの永続的機能障害を来すことから、外傷が社会の生産性低下に与える影響は非常に大きい。米国の National Trauma Data Bank の統計においても、外傷症例は20歳代を中心とした若年にそのピークがあり、死亡例も若年男性が最も多い。早期死亡による早死損失年数と障害共存年数を疾病ごとに算出し、合算する DALYs (Disability Adjusted Life Years: 障害調節生存年) という指標があるが、不慮の事故は第4位となることから、高齢者に頻度の高い傷病と異なる影響があることが理解できる。

外傷診療は、① 防ぎ得る外傷死をいかに回避するか、そして、② 致死的最重症外傷をいかに救命するか、というふたつの視点で捉えることができる。

1. 防ぎ得る外傷死の回避から重症外傷の救命へ

平成13年度および14年度厚生労働科学特別研究事業「救命救急センターにおける重症外傷患者への対応の充実に向けた研究」により、全国の救命救急センターにおける外傷診療の実態調査が行われた。病院到着時心肺停止症例を除く外傷死亡例のうち、年齢、受傷機転とともに外傷の解剖学的重症度である Injury Severity Scale (ISS) と生理学的重症度である revised trauma score (RTS) から算出される予測生存率が50%以上にもかかわらず死亡した症例は、全死亡症例の約50%を占め、さらに、Glasgow Coma Scale score ≤ 5の急性硬膜下血腫および年齢80歳以上の死亡症例を除外した後に算出した修正予測外死亡率は38.6%、38.1%という高いものであった。全国の救命救急センターでの治療成績である。

- 1) 修正予測外死亡率20%以下であったものが12施設ある一方、60%以上である施設数も12あり、大きな施設間格差が認められた。
- 2) 修正予測外死亡率が高い施設では、頭部外傷による予測外死亡例が多く、修正予測外死亡率が25%未満の施設では、失血による死亡が少なく、重症頭部外傷に対する対応と大量出血に対する初期診療の改善が必要である可能性がある。
- 3) ISS>15の重症例の年間診療数の増加に伴い、死亡例における予測外死亡例の割合が低下する。

これらの結果から、各施設における外傷診療体制を整備し、その質の向上を図るとともに、施設あたりの外傷症例数の確保も考慮すべき対応策であると考えられる。米国では、外傷センターを中心としたシステム構築による重症外傷患者の診療を行うことにより、① 55歳未満の外傷症例の死亡率が25%低下、② 重症外傷例における死亡率の低下を認めている。

このように、外傷診療、とくに重症例診療のさらなる改善のためには、各施設における外傷診療の質の向上が必要であり、1) 各施設の初期診療、とくに重症頭部外傷および大量出血例への対応改善、2) 一施設あたりの重症外傷診療数の確保が重要であると考えられる。

2. 致死的最重症外傷をいかに救命するか

外傷による死亡には、3つの異なるフェーズがある。① 受傷後数分から2~3時間以内の *immediate death*、② 48時間以内の *early death*、③ 数日から数週後の *late death* である。*Immediate death* の病態としては、心破裂、大血管損傷や致死性の頭部外傷などがあげられ、適切な予防をすることなしに救命することは困難であると言わざるをえない。しかし、外傷による死亡の50%以上を占める *early death* とともに、敗血症などによる *late death* は、生命に影響を与える出血の迅速な制御によりその頻度を低下させることが可能である。

重症外傷に対する手術は、万全の機器とスタッフ、十分な輸血用血液の準備のもと、外傷外科に習熟した複数の外科医により施行可能なわけではない。さらに、外傷は単独部位とは限らず、腹部外傷に対する手術も“腹腔内出血によるショック”といった病態に対することが多く、損傷臓器とその形態などの正確な診断に対する手術ではない。輸液療法に反応しない循環不全、凝固異常あるいはそのリスクの存在は、“可能であれば複雑な術式を避けたい”と思わせ、選択しうる単純で有効な手術方法があれば、これが選択されるのは必然である。

このような重症外傷に対する手術において、明確な背景と概念のもとに理論的に構築されたアプローチが *damage control surgery* (DCS) である。DCS の考え方はすべての外傷領域に関わり、また、重症外傷治療における中心的な課題として捉えるべきテーマである。

3. 重症外傷に対する外科治療：定型的術式から *damage control surgery* への転換

1) なぜ *damage control surgery* か

従来行われてきた外傷に対する外科的治療は、すべての損傷に対する根本治療を受傷後早期に速やかに終了しようとするものであり、非外傷性病態に対する予定手術と同様のコンセプトに基づくものである。しかし、多部位に出血源を有する重篤なショック症例の治療において、“すべての損傷の外科的修復は行えたが、救命することはできなかった”ということは、稀では

なかった。

大量出血を伴う重症外傷患者の術中・術後の最大死亡原因は、主要な出血源をコントロールできないことによる失血ではなく、*lethal triad of death* とされる代謝性アシドーシス、低体温、血液凝固異常という生理学的恒常性破綻によるものである。主要な出血源を制御しても、これらの破綻をきたすと、① 止血のための外科的処置に難渋している間に増悪する、② 術中に復温を試みても極めて困難であり、③ 凝固異常を呈し、低体温となった患者を復温するには一旦手術を中止する必要がある。このような状態を回避するためには、初回手術においては、損傷に対する速やかな“コントロール”のみを行い、根本治療を行うことなく、手術操作を最小限に抑える必要がある。“*Damage control*”の用語は、第二次世界大戦時の米海軍軍方略をもとにしたものであり、艦船の被弾対策を指していたとされる。“味方の被害を最小限に食い止め、如何に戦闘の継続を可能にするか”という考えに基づく方策であり、外傷外科においては、Rotondo らが明確なコンセプトを持って使用しはじめたものである。一般的には、物理的な攻撃・衝撃を受けた際に、そのダメージや被害を必要最小限に留める事後の処置を指して用いられている。

2) *Damage control surgery* は単なる外科手術手技ではない

DCS は、重症外傷に対する外科的治療手技のみを指す言葉ではない。肝損傷に対して、外科タオルなどを用いて圧迫止血を行うパッキングをするというのは、重要な治療手段であるものの、DCSの一部に過ぎない。以下の3つの *phase* により構成される。

① 出血と腹腔内汚染の“コントロール”のための初回手術

初回手術では、出血と腹腔内汚染に対しては確実なコントロールを行うが、あくまで出血と汚染の制御である。さらに簡略化した迅速な一時的閉腹を行う。

② 生理学的異常補正のためのICUにおける外科的集中治療

循環動態改善とともに、積極的に低体温、血液凝固異常の補正を行い、48~72時間以内の再手術を可能とする。

③ 根本治療のための予定再手術 (*planned reoperation*)

止血の確認、血行再建・消化管再建と定型的閉腹を行う。

DCS は外科的治療手技のみを指す言葉ではない。決して逃げの治療ではなく、適応を決め積極的に選択

する、究極の外科・集学的治療である。重症外傷治療と研究における中心的テーマとなるアプローチである。

新たなパラダイムが次々と構築される重症敗血症病態と侵襲病態における生体反応

1992年、米国胸部疾患学会と米国集中治療医学会から、sepsisは全身性炎症反応を伴う感染症であるとの明確な定義が提唱された。この背景となっている敗血症の病態概念は、生体に侵入した病原微生物そのものによってではなく、病原微生物に対する生体の過剰炎症反応によって形成されるというものである。“sepsis”には、感染に対する生体反応の意味を含むが、感染がなくても同様な反応が生じ、原因の如何によらず、この生体反応をsystemic inflammatory response syndrome (SIRS)ということが明記されている。しかし、“SIRS”の原因として、感染症のみではなく、外傷などの非感染性病態が挙げられ、SIRSを生じる原疾患では、同様な病態生理が存在するとされながらも、非感染性病態における炎症反応のメカニズムは明確にされてはいなかった。

“SIRS”、“sepsis”の定義が示されたときには、感染でも、非感染性病態でも程度の差はあっても、同様な炎症反応が起きることは認識されていたが、そのメカニズムまでは明らかにされていない。新しい概念による病態の認識においては、次項で述べる、PAMPs, alarmins, DAMPsなどとともに、pattern recognition receptors (PRRs)という概念の導入が大きく寄与している。

1. PAMPs, alarmins, DAMPs, PRRs とは何か

リガンドという言葉は、“特定の受容体に特異的に結合する物質”であると説明されるように、従来、レセプターは特異的なリガンドとしての特定の病因物質を認識することによって、細胞内シグナル伝達につながるものと考えられてきた。敗血症の病態では、病原微生物やその構成成分、代謝産物などが特定のレセプターに特異的に結合し認識されることによって、細胞内のシグナル伝達から炎症性メディエーターの産生に結びつくというものである。

ところが、パターン認識レセプターという捉え方に基づけば、ひとつのレセプターは特定のアミノ酸配列のみをリガンドとして認識するとは限らないことになる。病原微生物由来でも、内因性の物質でも、ある種の普遍的で共通の立体構造があれば、これを一つのレ

セプターが感知するということであり、multi-ligand receptorであると捉えることができる。

敗血症や外傷などの組織傷害に関連したレセプターは、このようなパターン認識レセプターであり、特定の物質との1対1の対応関係ではない。エンドトキシンのような病原微生物由来のものであろうと、内因性物質であらうと、一定の立体構造をもつ分子パターンであれば、このいずれをもリガンドとして感知する。その結果、細胞内シグナル伝達を開始され、サイトカインなどのメディエーターの産生につながると考えられる。PRRsとしては、toll-like receptorがその代表である。

このPRRsに対するリガンドであり、生体が侵襲を感知するためのシグナルを以下の2つに分けることができる。

- ① 細菌や真菌、ウイルスなどの病原微生物由来の外因性分子パターン
- ② 生理的に細胞内（生体内）に存在し、細胞外に遊離することにより炎症を惹起する内因性分子パターン

これらに対して、PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), alarmins, DAMPs (damage-associated molecular patterns) という表現が用いられている。

病原微生物に関連した外因性物質がPAMPsであり、内因性物質に対してはalarminsとされる。PAMPsとalarminを総称してDAMPsという。

これらのレセプターや分子パターンにより、①感染症における全身性炎症反応のメカニズムとして、病原微生物に由来し炎症を惹起する分子パターンとしてのPAMPsがToll-like receptorなどのPRRsを介し自然免疫を賦活化すること、一方、②非感染性病態においては、生理的に細胞内（生体内）に存在し、細胞外に遊離することにより炎症を惹起する分子パターンとしてのalarminsが、PAMPsと同じくPRRsを介したシグナル伝達を行うことにより、それぞれ炎症反応を起こすものであると大きく理解することができる。細菌感染では、グラム陰性菌感染症におけるエンドトキシン、グラム陽性菌感染におけるリボテイコ酸、真菌感染における β -グルカンなどがPAMPsの代表であるが、これらが単独で炎症反応を起こすのではなく、PAMPsのひとつであると捉える視点の転換が必要である。

2. 細胞の“死”による炎症・免疫反応

細胞の“死”によって炎症反応が惹起されるかという視点から細胞死を分類する上では、形態的分類が適

切であると考えられる。Apoptosis は細胞膜の破綻がなく、細胞内成分の細胞外放出を伴わない細胞死であるのに対して、necrosis では細胞膜の破綻により、細胞内小器官や細胞内成分の細胞外放出を伴うこととなる。自然免疫を賦活し、炎症反応を引き起こすためには alarmins となる細胞成分が細胞外に放出されることが必要であり、necrosis のように細胞膜破綻と細胞内成分放出を伴う細胞死によって炎症反応が生じる。Apoptosis では、むしろ免疫反応が抑制される可能性が示唆されている。

外傷後にみられる炎症反応のメカニズム

外傷や熱傷、侵襲の大きな手術後には、感染症を合併しなくても、白血球増多、血糖上昇、CRP の増加や発熱、そして血中の炎症性サイトカインレベルの上昇などの全身性炎症反応が生じる。いままでは、このような病態となることは当然のこととして認識されていたが、そのメカニズムは明らかではなかった。外傷後に認められる炎症反応のメカニズムとして、ショックに伴う腸管低灌流による bacterial translocation の可能性が示唆されていた。しかし、基礎研究とは異なり、臨床的にはほぼ否定されたと考えられる。

外傷による組織損傷に伴って放出される alarmins がそのシグナルであり、レセプターとしての PRRs により認知されるという考え方が、病態の理解を大きく深めるものとなっている。そして、非感染性病態における alarmins-PRRs による自然免疫の賦活化、炎症反応の惹起には、壊死細胞から放出されるミトコンドリアが重要であることが報告されている。Zhang らは、重症外傷 15 例を対象として、蘇生前に血液のサンプリングを行い、ミトコンドリアの構成成分である mitochondrial DNA の血中レベルが外傷例では健常人の数千倍のレベルである $2.7 \pm 0.94 \mu\text{g/ml}$ まで上昇すること、その上昇は受傷 24 時間後でも持続することを示している。そして、mitochondrial DNA や mitochondrial protein が好中球を活性化し、肺損傷を生じることを基礎的に証明している (Zhang Q, Raouf M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010; 464; 104-7)。

真核細胞の起源を考える理論としての細胞内共生説によれば、ミトコンドリアの起源は好気性細菌であり、原核細胞に好気性細菌が寄生し、共生することによって真核細胞のミトコンドリアができたと考えられている。

ミトコンドリアには以下のような特徴があり、その起源に関する細胞内共生説を裏付けるものと思われる。

- ◆ 二重膜構造である。
- ◆ 核内でなく、独自に環状の DNA を有する。
- ◆ 細菌の DNA と共通の構造をもつ。
- ◆ 独立して分裂増殖する。
- ◆ ミトコンドリアにおける ATP 産生は全身の酸素消費の 90% 以上を占める。

急性病態における生体反応、炎症反応のメカニズムを考える上で、

- 1) 細菌感染ではエンドトキシンなどの細菌成分が PAMPs として
- 2) 外傷などの組織損傷を伴う病態においては、好気性細菌をその起源とするミトコンドリア成分が alarmins として

いずれも PRRs を介して炎症反応を惹起していることは、非常に興味深いものである。

3. 敗血症病態の新たなパラダイム

敗血症の病態は、高サイトカイン血症を伴う生体の過剰炎症反応によって形成されると認識されていたが、過剰炎症反応は短期間にとどまり、むしろ抗炎症反応が持続する、あるいは、全身性抗炎症反応が病初期より生じているとする捉え方が示唆されている。重症敗血症による死亡例では、多臓器不全が死亡原因であるにもかかわらず、これを説明する細胞の壊死はなく、共通して認められる細胞死は、免疫担当細胞であるリンパ球と腸上皮細胞のアポトーシスである。そして、臓器不全のメカニズムのひとつと考えられているのがミトコンドリア機能障害である。

敗血症を中心とした急性期病態におけるミトコンドリアは、① 臓器機能障害のメカニズムとして、さらに、② alarmins として生体の炎症反応の惹起においても重要であると考えられる。細胞壊死に伴う細胞膜破綻により細胞外に放出されるミトコンドリア内の DNA などの成分は alarmins として炎症反応を惹起するが、敗血症で共通して認められるアポトーシスによる細胞死では、これら alarmins の細胞外放出が制御されるために免疫抑制状態となりうる。

大胆な意思決定に基づく救急医療の展開とともに、臓器機能障害、炎症反応、そして免疫抑制状態が複雑に交錯する急性期病態を解明し、新たな治療法の開発につなげたいと考えている。